

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) Nº de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 837 824

(21) Nº d'enregistrement national :
02 03903

(51) Int Cl⁷ : C 07 D 493/04, A 61 K 31/343, A 61 P 35/00 //
(C 07 D 493/04, 317:00, 307:00)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 28.03.02.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : POTIER PIERRE — FR et KERKAR BRAHIM — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 03.10.03 Bulletin 03/40.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

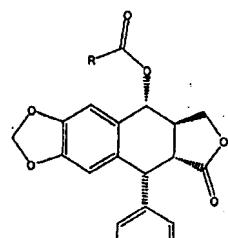
(72) Inventeur(s) : POTIER PIERRE et KERKAR BRAHIM.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

(54) NOUVEAUX DERIVES DE LA PODOPHYLLOTOXINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) L'invention concerne des dérivés de podophyllotoxine, et notamment pour lutter contre le cancer, de formule générale (I),



dans laquelle R peut notamment représenter des groupes -CH₂NHCOR₂, -CH(OH)CH(Phe)(NHCOR₃), des chaînes comportant des groupes pyrrole, imidazole, pyridine, pyrazine, indole, phényle, naphtalène, quinoline ou thiazole éventuellement substitués, à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, sous forme d'énanthiomères ou de diastéroisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques.

Procédé de préparation et application en thérapeutique

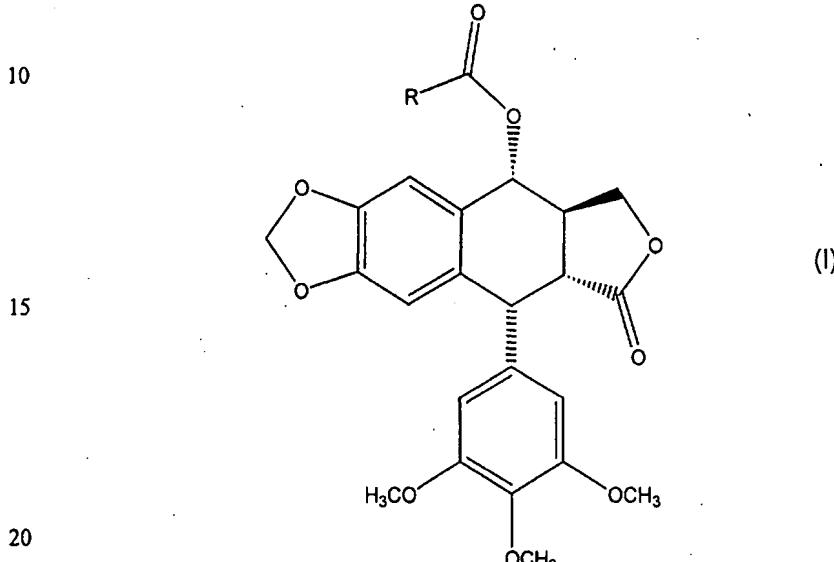
FR 2 837 824 - A1



NOUVEAUX DÉRIVÉS DE LA PODOPHYLLOTOXINE, LEUR PRÉPARATION ET
LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

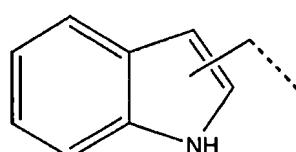
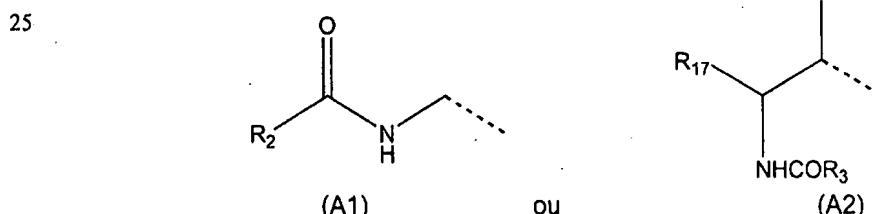
La présente invention a pour objet des dérivés de podophyllotoxine, leur
5 préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I)



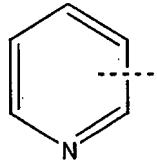
R peut représenter une formule (A1), (A2), (B1), (B2), (B3), (C), (D1), (D2),
(E1), (E2), (F1) ou (F2) exposées ci-après :

R représente



ou un groupe

5

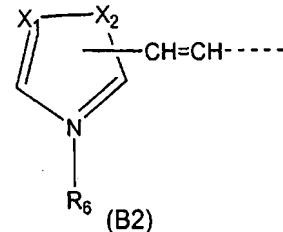
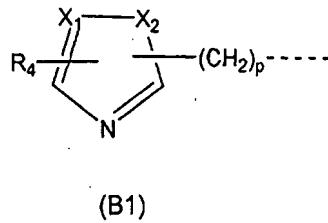


où R₃ représente un groupe —O(C₁-C₄)alkyle ou un groupe phényle pouvant être substitué par un substituant choisi parmi un atome d'halogène ou un groupe méthoxy,

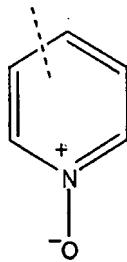
10 où R₁₇ représente un groupe pyridyle, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe —NO₂, un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy,

ou bien R représente

15



20



25

où =X₁—X₂= représente =C—C= ; =C—C=C— , =N—C— ou =C—N=C—

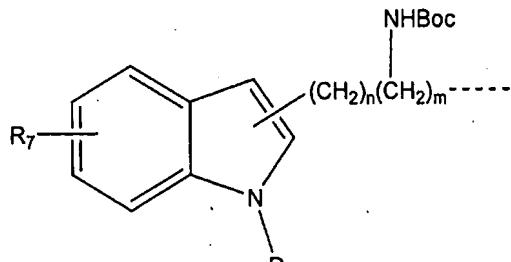
où R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe —OR₅,

30

où R₅ représente un groupe méthyle, un groupe —COCH₃, un groupe Bn ou un groupe silyle tel que le triméthyl ou ter-butyl-diméthyl-silyle,

où R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle,
et où p peut prendre la valeur de 0, 1 ou 2,

ou bien R représente



(C)

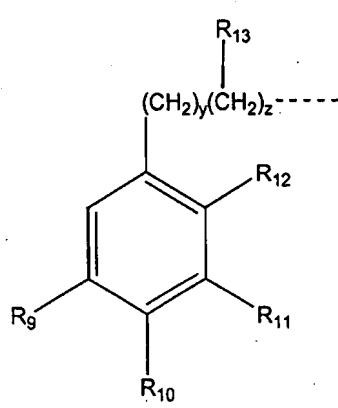
où R7 représente un atome d'hydrogène, un groupe $-NO_2$, un groupe hydroxy, un groupe $-OBn$, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alcoxy, un groupe $-NH_2$, un groupe $-NHCOCH_3$, ou un groupe $-NHBoc$,

5 où R8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4)alkyle,

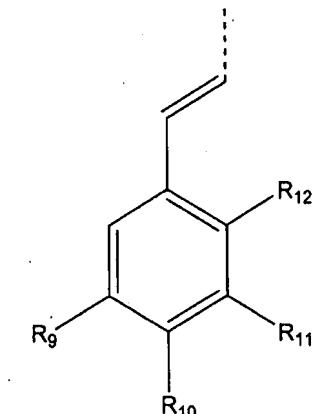
où n peut prendre la valeur de 0, 1, 2 ou 3 lorsque m est égal à 0 et n est égal à 0 lorsque m est égal à 1,

10

ou bien R représente



(D1)



(D2)

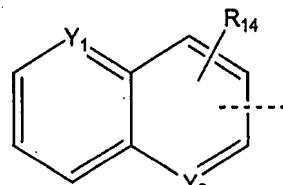
où y peut prendre la valeur de 0, 1 ou 2 lorsque z est égal à 0 et y est égal à 15 0 lorsque z est égal à 1,

où, lorsque R12 représente un atome d'hydrogène, R9 représente un groupe méthyle, un groupe $-OBn$, un atome d'hydrogène, un groupe méthoxy ou un groupe hydroxy, R10 représente un groupe $-OBn$, un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy et R11 représente un groupe méthoxy, un groupe $-OBn$, un groupe hydroxy ou un atome d'hydrogène,

où R13 représente un groupe -CH₂OH ou -NHBoc,
et où lorsque R12 représente un groupe -OBn, un groupe -OAc ou un
groupe hydroxy, R9, R10 et R11 sont des atomes d'hydrogène,

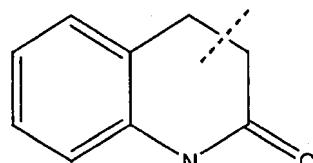
5 ou bien R représente

10



(E1)

ou



(E2)

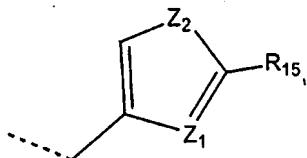
où Y2 est un atome d'azote lorsque Y1 est un atome de carbone et Y2 est
un atome de carbone lorsque Y1 est un atome d'azote ou bien Y1 et Y2 sont

15 simultanément des atomes de carbone,

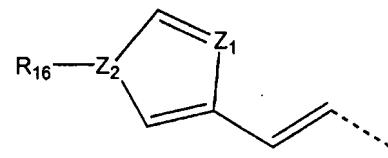
et R14 représente un groupe hydroxy ou un atome d'hydrogène,

ou bien R représente

20



(F1)



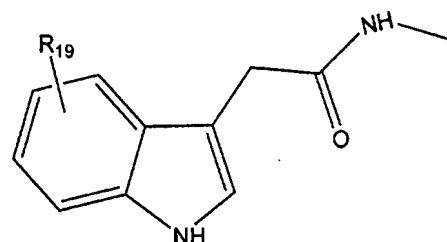
ou

(F2)

où R15 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe
-NHAc, un groupe -NHBoc, un groupe -NHCO₁₆,

ou un groupe

25



30

où R₁₆ est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène,
où R₁₈ est un groupe pyridyle, un groupe pyrazinyle, un groupe pyrimidinyle
ou un groupe pyridazinyle, ces groupes pouvant être substitués par un groupe
hydroxy, un groupe -OAc, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un groupe -OBn ou un groupe
5 silyle tel que le triméthyl ou ter-butyl-diméthyl-silyle,
où R₁₉ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe
-NO₂, un groupe hydroxy, un groupe -NH₂, un groupe -NHAc ou un groupe
méthoxy,
et où Z₁ et Z₂ sont indépendamment l'un de l'autre un atome de soufre ou
10 un atome d'azote.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de
carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énanthiomères ou de
diasteréoisomères. Ces énanthiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs
15 mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels
d'addition à des acides.

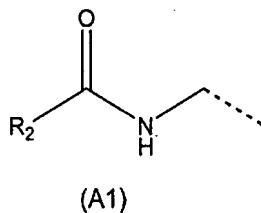
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables on peut citer l'acide
20 citrique, l'acide phosphorique, l'acide chlorhydrique ou encore l'acide malonique.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :
- un groupe alkyle, un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié ; on peut
notamment citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle,
25 tertbutyle, pentyle, etc.
- un atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iodé,
- « Bn » un groupe benzyle,
- « Ac » un groupe acétyle,
- « Boc » un groupe tert.butoxycarbonyle,
30 - « Phe » un groupe phényle.

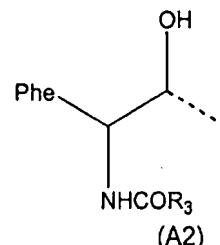
Parmi les composés de formule (I) objets de la présente invention on peut
citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

R représente

5

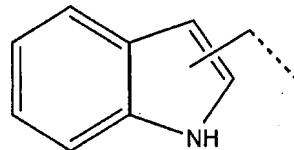


ou



où R2 représente un groupe

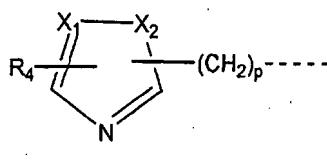
10



où R3 représente un groupe —O(C1-C4)alkyle ou un groupe phényle,

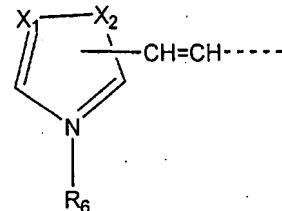
ou bien R représente

15



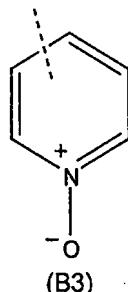
20

(B1)



(B2)

25



30

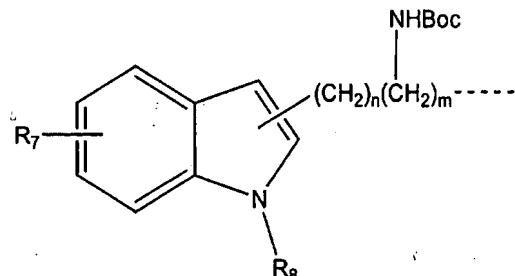
où =X1—X2— représente =C—C=C— , =N—C— ou =C—N=C— ,

où R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy,

où R6 représente un atome d'hydrogène,

et où p prend la valeur de 0,

ou bien R représente



(C)

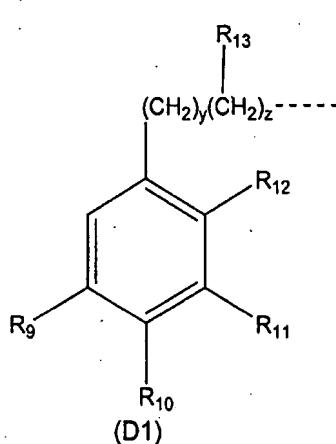
où R7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-NO_2$,

où R8 représente un atome d'hydrogène,

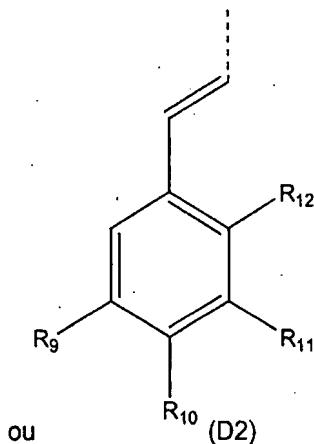
et où n prend la valeur de 0 ou 1 et m est égal à 0,

5

ou bien R représente



(D1)



ou (D2)

où y prend la valeur de 0 et z est égal à 0,

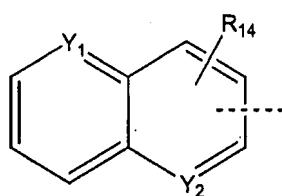
10

où R12 représente un groupe $-OBn$, un groupe $-OAc$ ou un groupe hydroxy,

et où R9, R10 et R11 sont des atomes d'hydrogène,

ou bien R représente

15

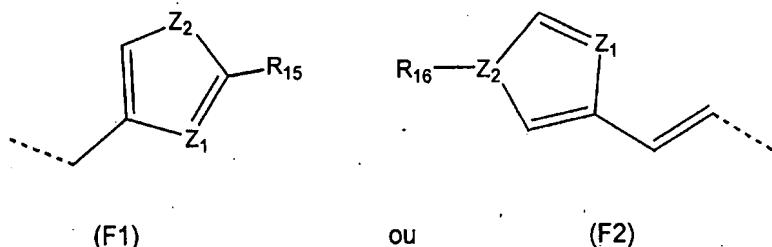


(E1)

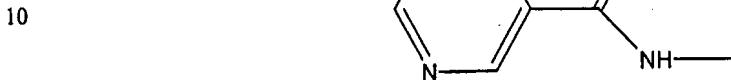
20

où Y2 est un atome d'azote et Y1 est un atome de carbone, et R14 représente un groupe hydroxy ou un atome d'hydrogène,

ou bien R représente



où R15 représente un groupe



où R16 est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène,
et où Z1 et Z2 sont indépendamment l'un de l'autre un atome de soufre ou
15 un atome d'azote.

Parmi ces derniers composés préférés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) suivants :

20 - Acide pyridine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 5 du tableau)

25 - Acide 3-hydroxy-pyridine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 9 du tableau)

30 - Acide quinoline-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 54 du tableau)

- Acide pyrazine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 16 du tableau)
- 5 - Acide 1*H*-indole-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 2 du tableau)
- 10 - Acide (1*H*-indol-3-yl)-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 26 du tableau)
- 15 - Acide {2-[(pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 62 du tableau)
- 20 - Acide 1-oxy-nicotinique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 20 du tableau)
- 25 - Acide 7-nitro-1*H*-indole-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 22 du tableau)
- 30 - Acide 2-acétoxy-benzoïque 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 44 du tableau)
- Acide 3-pyridin-3-yl-acrylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 17 du tableau)

- Acide 4-hydroxy-quinoline-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 57 du tableau)

5 - Acide 3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-acrylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 19 du tableau)

10 - Acide (2-1*H*-indol-3-yl-acétylamino)-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 1 du tableau)

15 - Acide [(3S,2R)]3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phényl-propionique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)], (composé n° 3 du tableau)

- Acide [(3S,2R)]3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phényl-propionique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)] (composé n° 4 du tableau).

20

Conformément à l'invention on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé qui suit.

Selon ce procédé et conformément au schéma de synthèse qui suit, on peut faire réagir le composé de formule (II), en présence : de l'acide commercial correspondant à l'acide que l'on désire utiliser pour la réaction de couplage ou acide préparé selon les méthodes classiques de la chimie organique, d'une quantité catalytique, stoechiométrique ou en présence d'un large excès de 4-pyridine diméthylaminopyridine (DMAP) ou d'hydroxybenzotriazole (HOBT) et d'un agent de couplage utilisé dans les réactions classiques de couplage de type peptidique ou pour former des esters tel que l'EDCI (3-(3'-dimethylamino propyl)carbodiimidehydrochloride) ou la DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) pour ne citer que les plus couramment utilisés dans la littérature, dans le

dichlorométhane anhydre ou le chloroforme anhydre, à une température ambiante, pour obtenir le composé de formule (I).

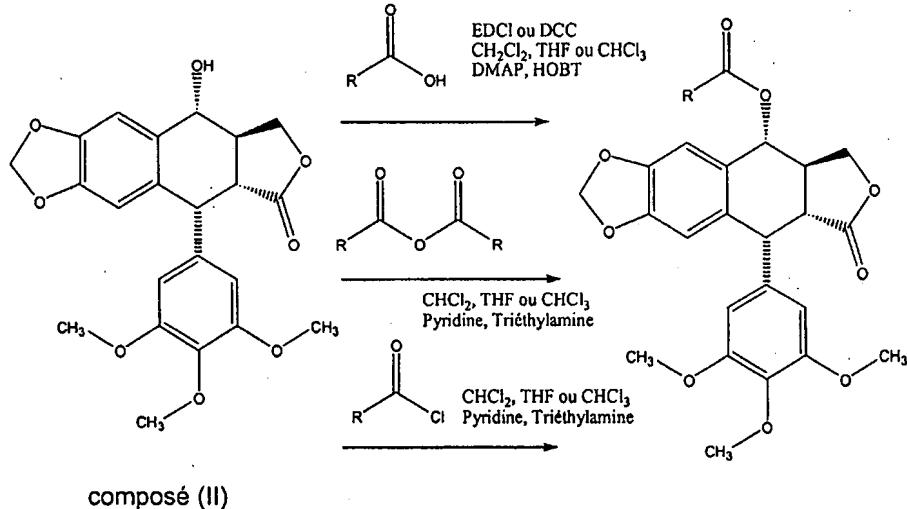
Alternativement, on fait réagir le composé de formule (II), en présence du chlorure d'acyle correspondant à l'acide que l'on désire utiliser pour la réaction de 5 couplage (le chlorure d'acyle étant obtenu selon les méthodes classiques de la chimie organique) dans le dichlorométhane anhydre ou le chloroforme anhydre en présence de pyridine ou triéthylamine en quantité stochiométrique, à une température basse dans un premier temps puis en laissant revenir à température ambiante pour obtenir le composé de formule (I).

10

Encore alternativement on fait réagir le composé de formule (II), en présence de l'anhydride d'acide correspondant à l'acide que l'on désire utiliser pour la réaction de couplage en présence d'une base telle que la pyridine ou la triéthylamine (l'anhydride étant obtenu selon les méthodes classiques de la chimie organique), à 15 une température ambiante ou à reflux du solvant organique utilisé selon le degré d'avancement de la réaction (le plus souvent le dichlorométhane anhydre ou le chloroforme anhydre), pour obtenir le composé de formule (I).

Le composé de formule (II) est la podophyllotoxine, que l'on peut obtenir 20 selon les techniques connues de l'homme du métier ou qui est disponible dans le commerce comme suit:

schéma de synthèse



Les exemples suivants illustrent la présente invention. Les composés sont purifiés selon les techniques courantes de purification à savoir une colonne de silice SDS 60 ACC de granulométrie 35-70µm en utilisant la plupart du temps sauf contre-indication un mélange de solvant Heptane-Acétate d'éthyle dans des proportions qui 5 varient selon le type de réaction. La plupart des intermédiaires de synthèses sont commerciaux ou nécessitent d'être préparé selon les méthodes classiques de la synthèse organique.

10 Exemple 1 Synthèse du dérivé acide pyridine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5a,5aα,8aβ,9α)]: (composé n°5 du tableau)

À une solution de 50 ml de dichlorométhane anhydre on additionne 246 mg d'acide 15 pyridine-2-carboxylique (2 mmol). Une fois le composé dissous on additionne 122 mg de 4-dimethylaminopyridine (1mmol) ainsi que 383,4 mg de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 mmol). La solution est agitée vigoureusement, une fois les produits dissous on observe que la solution vire au jaune foncé voire violet foncé, on additionne ensuite 414 mg de podophyllotoxine 20 (1 mmol). On suit alors la disparition des produits de départ sur plaque chromatographique sur couche mince d'alumine oxyde ou de silice. Une fois la réaction terminée après disparition de la podophyllotoxine, le milieu réactionnel est lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on sépare par 25 chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvant heptane-acétate d'éthyle (60-40) permettant d'isoler le produit attendu sous forme d'une poudre blanchâtre.

Spectre de Masse (ESI / SM) : m/z = 541 [M+Na]⁺

30 Exemple 2 acide quinoline-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5a,5aα,8aβ,9α)]: (composé n°54 du tableau)

À une solution de 50 ml de dichlorométhane anhydre on additionne 346 mg d'acide de quinoline-2-carboxylique (2 mmol). Une fois le composé dissous on additionne 122 mg de 4-dimethylaminopyridine (1mmol) ainsi que 383,4 mg de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 mmol). La solution est

5 agitée vigoureusement, une fois les produits dissous on observe que la solution vire à l'orange foncé voire violet foncé, on additionne ensuite 414 mg de podophyllotoxine (1 mmol). On suit alors la disparition des produits de départ sur plaque chromatographique sur couche mince d'alumine oxyde ou de silice. Une fois la réaction terminée après disparition de la podophyllotoxine, le milieu réactionnel
10 est lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvant heptane-Acétate d'éthyle (60-40) permettant d'isoler le produit attendu sous forme d'une poudre blanchâtre.

15

Spectre de Masse (ESI / SM) : $m/z = 592 [M+Na]^+$

Exemple 3 Acide pyrazine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-a][1,3]dioxol-5-ylester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)]: (composé n°16 du tableau)

20

À une solution de 50 ml de dichlorométhane anhydre on additionne 248 mg d'acide de pyrazine-2-carboxylique (2 mmol). Une fois le composé dissous on additionne 122 mg de 4-dimethylaminopyridine (1mmol) ainsi que 383,4 mg de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 mmol). La solution est

25 agitée vigoureusement, une fois les produits dissous on observe que la solution vire au jaune, on additionne ensuite 414 mg de podophyllotoxine (1 mmol). On suit alors la disparition des produits de départ sur plaque chromatographique sur couche mince d'alumine oxyde ou de silice. Une fois la réaction terminée après disparition de la podophyllotoxine, le milieu réactionnel est lavé à l'eau. La phase organique est
30 ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvant heptane-acétate d'éthyle (60-40) permettant d'isoler le produit attendu sous forme d'une poudre blanchâtre.

35

Spectre de Masse (ESI / SM) : $m/z = 543 [M+Na]^+$

Exemple 4 acide 1*H*-indole-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)]: (composé n°21 du tableau)

5 À une solution de 50 ml de dichlorométhane anhydre on additionne 322 mg d'acide 1*H*-indole-2-carboxylique (2 mmol). Une fois le composé dissous on additionne 122 mg de 4-diméthylaminopyridine (1 mmol) ainsi que 383,4 mg de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 mmol). La solution est agitée vigoureusement, une fois les produits, on additionne ensuite 414 mg de podophyllotoxine (1 mmol). On suit alors la disparition des produits de départ sur plaque chromatographique sur couche mince d'alumine oxyde ou de silice. Une fois la réaction terminée après disparition de la podophyllotoxine, le milieu réactionnel est lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvant heptane-acétate d'éthyle (60-40) permettant d'isoler le produit attendu sous forme d'une poudre légèrement jaunâtre.

10

15

Spectre de Masse (ESI / SM) : m/z = 580 [M+Na]⁺

20

Exemple 5 acide (1*H*-indol-3-yl)-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)]: (composé n°26 du tableau)

25 À une solution de 50 ml de dichlorométhane anhydre on additionne 350 mg d'acide de 1*H*-indole-3-acétique (2 mmol). Une fois le composé dissous on additionne 122 mg de 4-Dimethylaminopyridine (1 mmol) ainsi que 383,4 mg de 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 mmol). La solution est agitée vigoureusement, une fois les produits dissous, on additionne ensuite 414 mg de podophyllotoxine (1mmol). On suit alors la disparition des produits de départ sur plaque chromatographique sur couche mince d'alumine oxyde ou de silice. Une fois la réaction terminée après disparition de la podophyllotoxine, le milieu réactionnel est lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvant heptane-acétate

30

35

d'éthyle (60-40) permettant d'isoler le produit attendu sous forme d'une poudre légèrement jaunâtre.

Spectre de Masse (ESI / SM) : m/z = 594 [M+Na]⁺

5

Exemple 6 acide {2-[(pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-ylester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)]: (composé n°62 du tableau)

10 Etape1 : Préparation du dérivé acide {2-[(pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acétique ethyl ester

À une solution de 1,24g d'acide de 2-pyrazine carboxylic acid (10 mmol) dissous dans 100 ml de dichlorométhane anhydre on additionne 366 mg de 4-Dimethylaminopyridine (3 mmol) ainsi que 1,91g de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (10 mmol). La solution est agitée vigoureusement pendant une demi-heure, on additionne alors 930mg de éthyl 2-amino-4-thiazoleacétate(5 mmol) et on laisse à température ambiante pendant 24 heures. Au cours des 24 heures on suit la disparition du dérivé éthyl 2-amino-4-thiazoleacétate sur plaque de chromatographie sur couche mince, une fois la réaction terminée on évapore sous pression réduite le mélange réactionnel. On isole, le dérivé acide {2-[(pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acétique acid ethyl ester, par chromatographie sur colonne de silice, que l'on saponifie immédiatement selon les techniques usuelles de la chimie organique pour obtenir le dérivé acide {2-[(pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acétique après purification.

Etape2 :Préparation du dérivé acide {2-[(pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho [2,3-d][1,3]dioxol-5-ylester, [5R-(5a,5aa,8ab,9a)]:

30

À une solution de 528 mg d'acide {2-[(Pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetique (2 mmol) dissous dans 50 ml de dichlorométhane anhydre on additionne 122 mg de 4-dimethylaminopyridine (1 mmol) ainsi que 383,4 mg de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2mmol). La solution est agitée vigoureusement, une fois les produits dissous, on additionne ensuite 414 mg

de podophyllotoxine (1mmol). On suit alors la disparition des produits de départ sur plaque chromatographique sur couche mince d'alumine oxyde ou de silice. Une fois la réaction terminée après disparition de la podophyllotoxine, le milieu réactionnel est lavé à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de solvant heptane-acétate d'éthyle (60-40) permettant d'isoler le produit attendu sous forme d'une poudre blanchâtre.

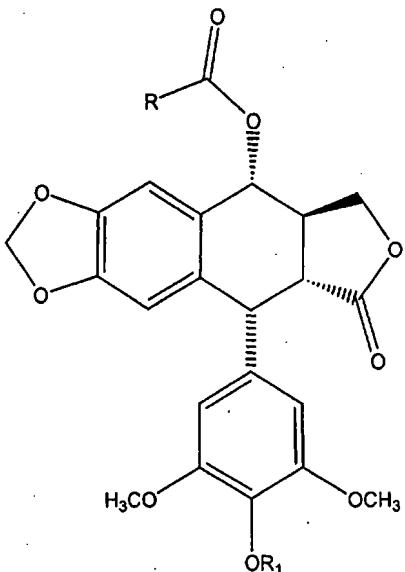
10 Spectre de Masse (ESI / SM) : $m/z = 683 [M+Na]^+$

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Tableau

(I)

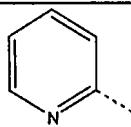
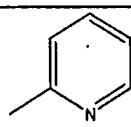
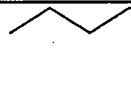
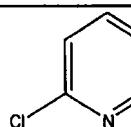
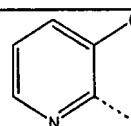
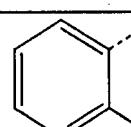
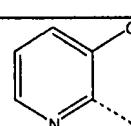
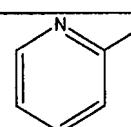
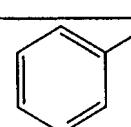
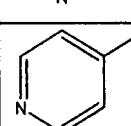
5

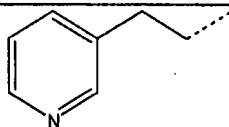
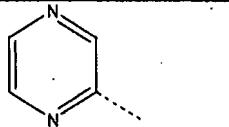
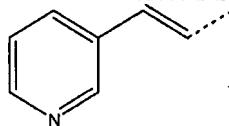
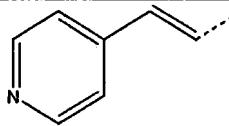
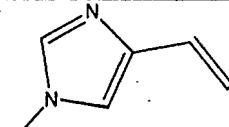
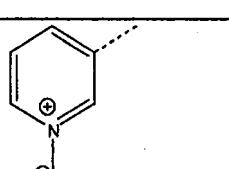
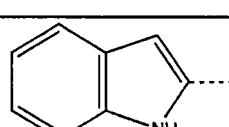


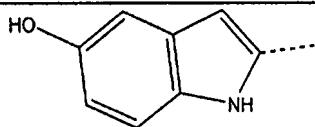
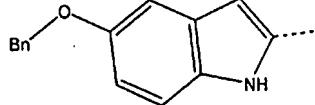
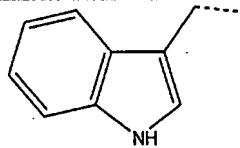
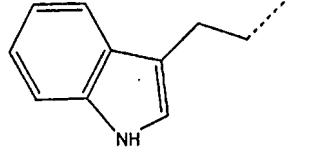
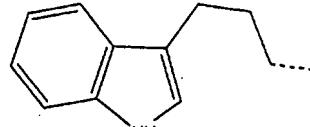
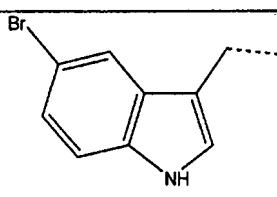
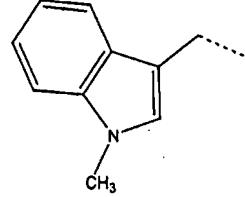
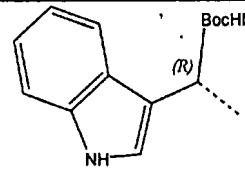
10

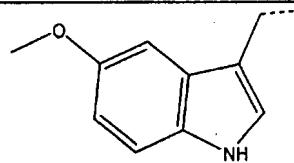
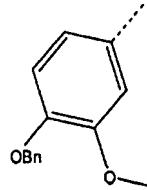
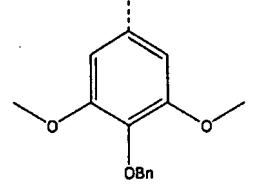
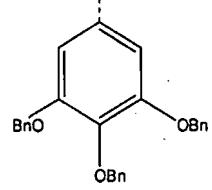
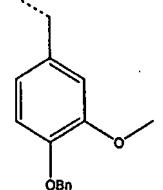
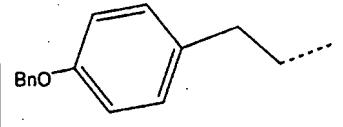
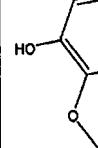
15

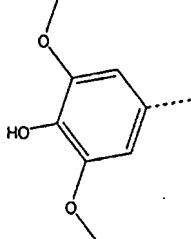
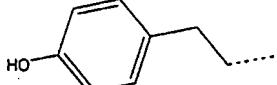
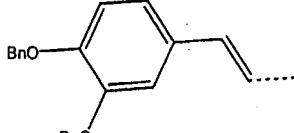
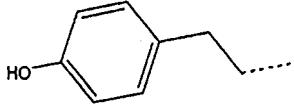
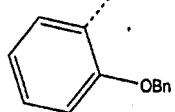
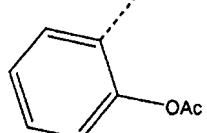
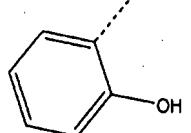
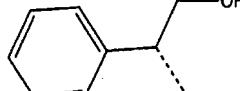
N°	R	Masse
1		628
2		576
3		681
4		677

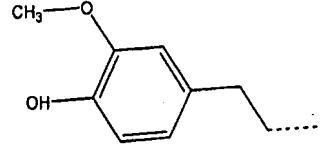
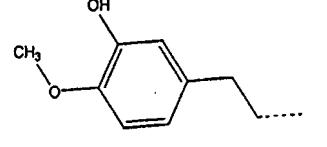
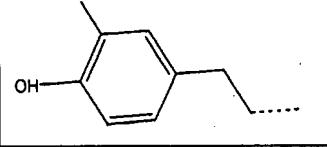
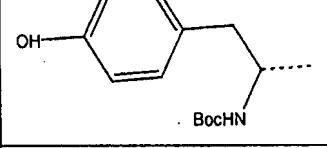
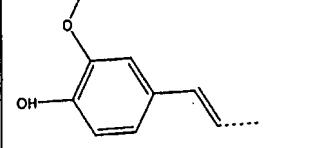
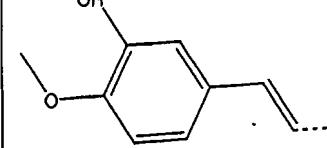
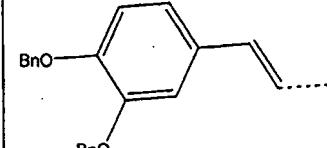
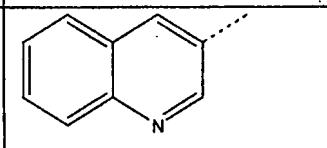
N°	R	Masse
5		519
6		533
7		575
8		552
9		535
10		535
11		625
12		533
13		533
14		533

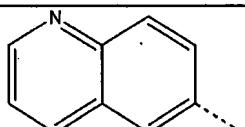
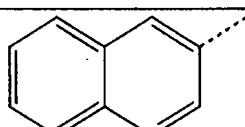
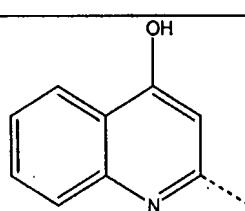
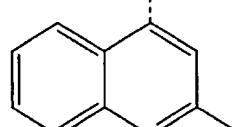
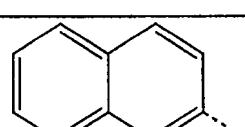
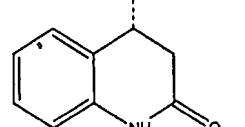
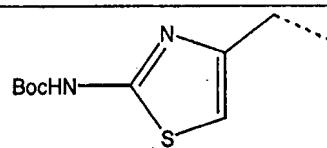
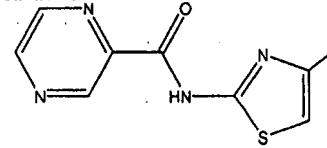
N°	R	Masse
15		547
16		520
17		545
18		545
19		767
20		535
21		557
22		602
23		602

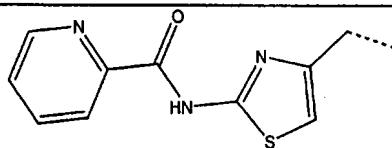
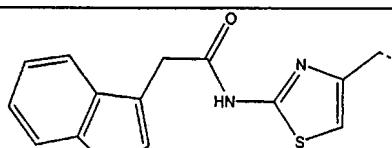
N°	R	Masse
24		573
25		663
26		571
27		585
28		599
29		648
30		585
31		686

N°	R	Masse
32		601
33		654
34		684
35		836
36		668
37		652
38		564

N°	R	Masse
39		594
40		566
41		578
42		562
43		624
44		576
45		534
46		562

N°	R	Masse
47		592
48		592
49		578
50		677
51		590
52		590
53		562
54		569

N°	R	Masse
55		569
56		569
57		585
58		585
59		568
60		587
61		654
62		660

N°	R	Masse
63		659
64		711

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques
5 permettant de déterminer leur effet cytotoxique.

Des essais ont consisté à mesurer l'activité cytotoxique *in vitro* des composés de l'invention sur des lignées cellulaires tumorales humaines d'origine différentes et notamment la lignée A549, HT-29, KB, KB-VM4, KB-VP2, MDA-MB-231 et SK-N-SH.

10 Les cellules sont maintenues en culture dans un milieu DMEM (Life Technologies) contenant 10% de sérum de vœu fœtal (SVF) et 2 mM de L-Glutamine (Life Technologies).

Méthodologie

15 La méthodologie qui est décrite ci-après est notamment détaillée dans Landegren U. « Measurement of cell numbers by means of the endogenous enzyme hexosaminidase. Applications to detection of lymphokines and cell surface antigens. » *Journal of Immunological Methods*, 67, 379 (1984).

Les cellules sont incubées dans un milieu DMEM (Life Technologies)
20 contenant 10% de SVF et 2 mM de L-Glutamine (Life Technologies). Après 24 heures d'incubation, les différents composés à tester sont ajoutés dans le milieu à différentes concentrations. Les cellules sont incubées pendant 3 jours à 37°C dans une étuve humide sous 5% de CO₂. La viabilité cellulaire est analysée par un essai

colorimétrique mesurant l'activité de l'hexosaminidase endogène. Après lavage des cellules au PBS, une solution contenant le substrat de l'hexosaminidase (*p*-nitrophényl-N-acétyl- β -D-glucosaminide (Sigma) à 3,75 mM, citrate de sodium à 50 mM (pH 5), Triton X-100 à 0,25%), est déposée dans chaque puits. Les cellules 5 sont mises à incuber à 37°C pendant 60 minutes, puis la réaction enzymatique est bloquée par addition d'un tampon (pH 10,4) contenant de la Glycine (50 mM) et de l'EDTA (5 mM). L'absorbance est ensuite mesurée dans un spectrophotomètre à 405 nm.

10 Résultats

L'activité est donnée par la concentration qui inhibe de 50% la survie cellulaire.

Les IC_{50} des composés de l'invention les plus actifs sont comprises entre 10 nM et 100 nM.

15

Il apparaît donc que les composés de l'invention ont une activité anticancéreuse.

20

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments anticancéreux, ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique notamment dans le traitement du cancer colorectal, du poumon, de la sphère ORL, du sein ou cérébral.

25

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, un composé selon l'invention.

Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiques convenables.

30

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

35

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse,

topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus son sel ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement
5 des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes
10 d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 40 mg/kg, en une ou plusieurs prises. Par voie parentérale, elle peut atteindre
15 40 mg/kg/jour et par voie rectale 30 mg/kg/jour.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le
20 médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un excipient pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé
25 cellulosique, ou d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide ou fusion à chaud.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec
30 un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Pour une administration parentérale, on peut utiliser des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants

pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également
5 une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend
l'administration d'un composé selon l'invention ou un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables.

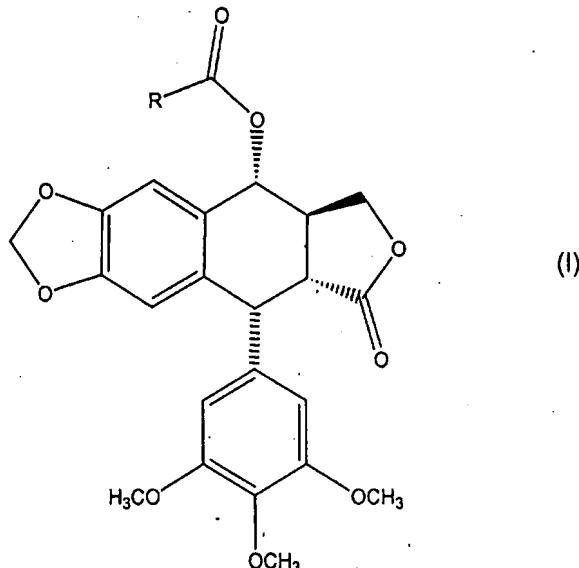
Revendications

1. Composé répondant à la formule (I)

5

10

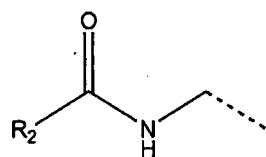
15



dans laquelle

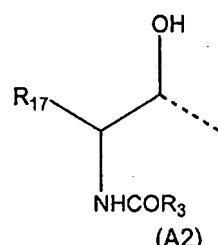
R représente

20



(A1)

ou

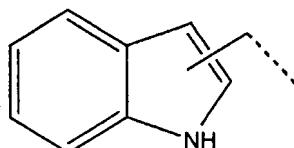


(A2)

25

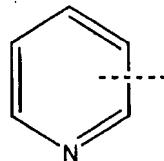
où R_2 représente un groupe

30



ou un groupe

5

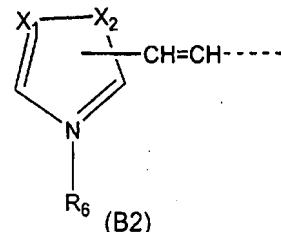
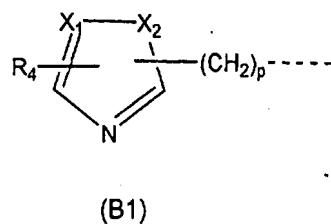


où R₃ représente un groupe —O(C₁-C₄)alkyle ou un groupe phényle pouvant être substitué par un substituant choisi parmi un atome d'halogène ou un groupe méthoxy,

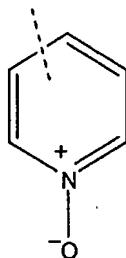
10 où R₁₇ représente un groupe pyridyle, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe —NO₂, un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy,

ou bien R représente

15



20



25

ou (B3)

où =X₁=X₂= représente =C—C— ; =C—C=C— , =N—C— ou =C—N=C—

où R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe —OR₅,

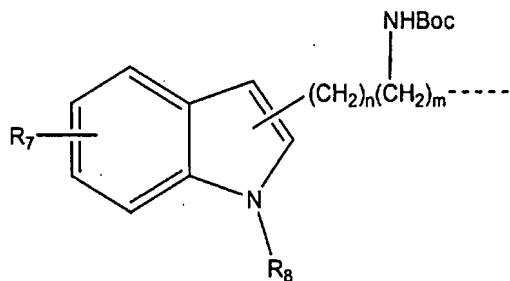
30

où R₅ représente un groupe méthyle, un groupe —COCH₃, un groupe Bn ou un groupe silyle tel que le triméthyl ou ter-butyl-diméthyl-silyle,

où R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle,

et où p peut prendre la valeur de 0, 1 ou 2,

ou bien R représente



5

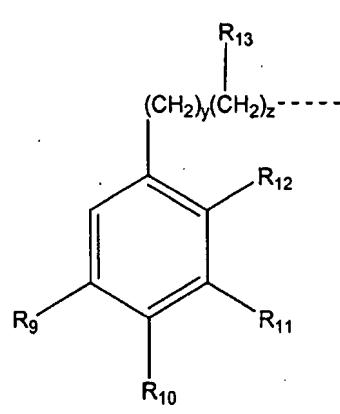
(C)

où R7 représente un atome d'hydrogène, un groupe $-NO_2$, un groupe hydroxy, un groupe $-OBn$, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alcoxy, un groupe $-NH_2$, un groupe $-NHCOC_3$, ou un groupe $-NHBOC$,

où R8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4)alkyle,

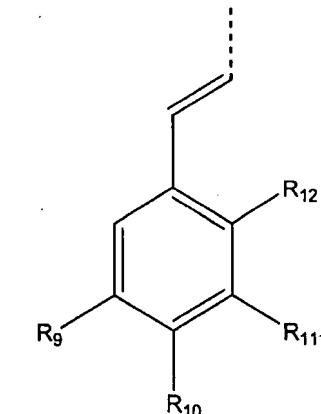
10 où n peut prendre la valeur de 0, 1, 2 ou 3 lorsque m est égal à 0 et n est égal à 0 lorsque m est égal à 1,

ou bien R représente



15

(D1)



ou

(D2)

où y peut prendre la valeur de 0, 1 ou 2 lorsque z est égal à 0 et y est égal à 0 lorsque z est égal à 1,

où, lorsque R12 représente un atome d'hydrogène, R9 représente un groupe méthyle, un groupe $-OBn$, un atome d'hydrogène, un groupe méthoxy ou un groupe hydroxy, R10 représente un groupe $-OBn$, un groupe hydroxy ou un groupe

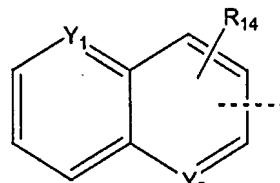
méthoxy et R11 représente un groupe méthoxy, un groupe -OBn, un groupe hydroxy ou un atome d'hydrogène,

où R13 représente un groupe -CH₂OH ou -NHBOC,

et où lorsque R12 représente un groupe -OBn, un groupe -OAc ou un
5 groupe hydroxy, R9, R10 et R11 sont des atomes d'hydrogène,

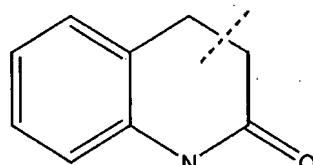
ou bien R représente

10



(E1)

ou



(E2)

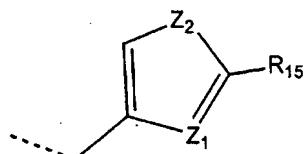
15

où Y2 est un atome d'azote lorsque Y1 est un atome de carbone et Y2 est un atome de carbone lorsque Y1 est un atome d'azote ou bien Y1 et Y2 sont simultanément des atomes de carbone,

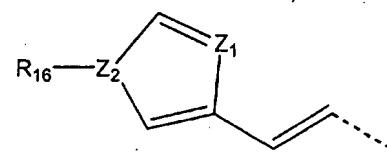
et R14 représente un groupe hydroxy ou un atome d'hydrogène,

ou bien R représente

20



(F1)



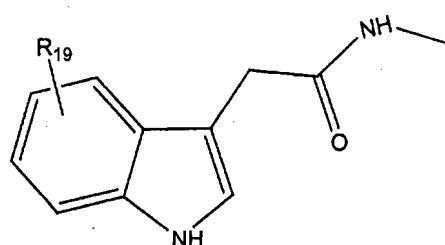
ou

(F2)

où R15 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe -NHAc, un groupe -NHBOC, un groupe -NHCOR₁₈,

25

ou un groupe



30

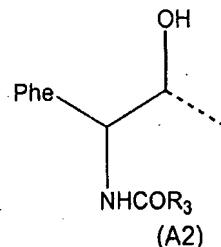
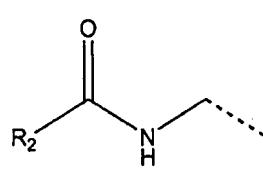
où R16 est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène,

où R₁₈ est un groupe pyridyle, un groupe pyrazinyle, un groupe pyrimidinyle ou un groupe pyridazinyle, ces groupes pouvant être substitués par un groupe hydroxy, un groupe -OAc, un groupe (C₁-C₂)alcoxy, un groupe -OBn ou un groupe silyle tel que le triméthyl ou ter-butyl-diméthyl-silyle,

5 où R₁₉ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe -NO₂, un groupe hydroxy, un groupe -NH₂, un groupe -NHAc ou un groupe méthoxy,
et où Z₁ et Z₂ sont indépendamment l'un de l'autre un atome de soufre ou un atome d'azote,
10 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques.

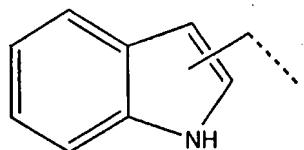
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

15 R représente



20

où R₂ représente un groupe

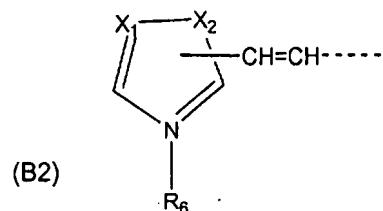
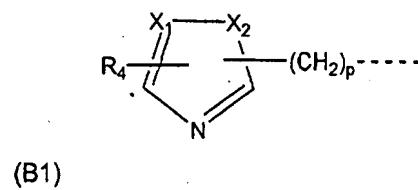


25

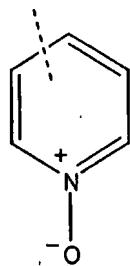
où R₃ représente un groupe -O(C₁-C₄)alkyle ou un groupe phényle,

ou bien R représente

30



35



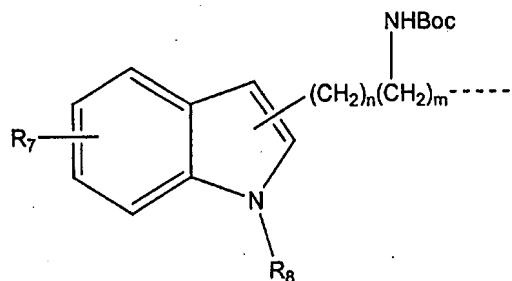
5

(B3)

où $=X_1-X_2-$ représente $=C-C=C-$, $=N-C-$ ou $=C-N=C-$,
 où R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy,
 où R6 représente un atome d'hydrogène,
 et où p prend la valeur de 0,

10

ou bien R représente

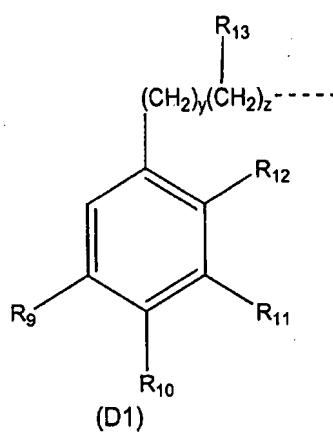


(C)

15

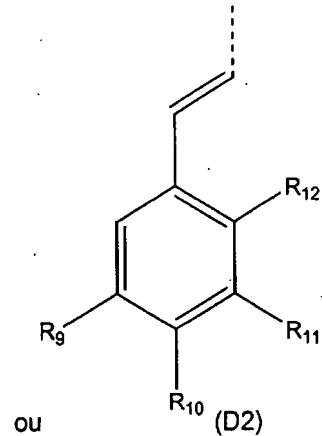
où R7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-NO_2$,
 où R8 représente un atome d'hydrogène,
 et où n prend la valeur de 0 ou 1 et m est égal à 0,

ou bien R représente



20

(D1)



ou

(D2)

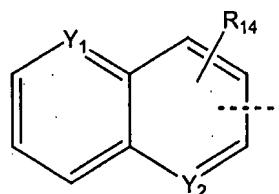
où y prend la valeur de 0 et z est égal à 0,

où R12 représente un groupe -OBn, un groupe -OAc ou un groupe hydroxy,
et où R9, R10 et R11 sont des atomes d'hydrogène,

5

ou bien R représente

10

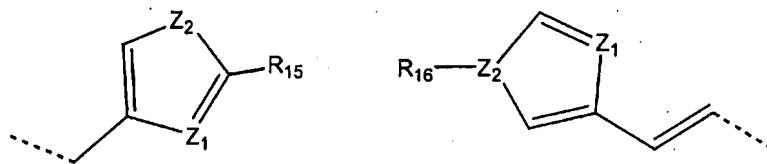


(E1)

où Y2 est un atome d'azote et Y1 est un atome de carbone,
et R14 représente un groupe hydroxy ou un atome d'hydrogène,

15

ou bien R représente



(F1)

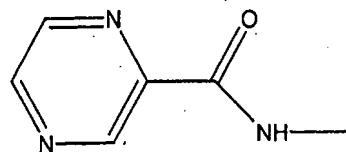
ou

(F2)

20

où R15 représente un groupe

25



où R16 est un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène,

et où Z1 et Z2 sont indépendamment l'un de l'autre un atome de soufre ou
un atome d'azote,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
30 sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi

5 - Acide pyridine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

- Acide 3-hydroxy-pyridine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

10 - Acide quinoline-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

15 - Acide pyrazine-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

- Acide 1*H*-indole-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

20 - Acide (1*H*-Indol-3-yl)-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

- Acide {2-[(pyrazine-2carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

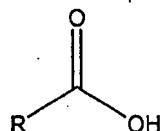
25 - Acide 1-oxy-nicotinique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

30 - Acide 7-nitro-1*H*-indole-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],

- Acide 2-acétoxy-benzoïque 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],
- Acide 3-pyridin-3-yl-acrylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],
- Acide 4-hydroxy-quinoline-2-carboxylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],
- Acide 3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-acrylique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],
- Acide (2-1*H*-indol-3-yl-acétylamino)-acétique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester[5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],
- Acide [(3*S*,2*R*)] 3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénol-propionique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)],
- Acide [(3*S*,2*R*)] 3-*fert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénol-propionique 8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxy-phényl)-5,5a,6,8,8a,9-hexahydro-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yester, [5R-(5 α ,5a α ,8a β ,9 α)]

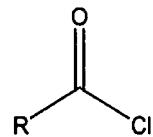
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir la podophyllotoxine avec un acide de formule



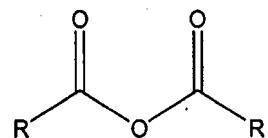
ou bien un chlorure d'acyle de formule

5



ou bien un anhydride d'acide de formule

10



dans lesquelles la signification de R est celle définie pour le composé de formule (I)

15 selon la revendication 1 ou 2,

pris en une quantité catalytique, stoechiométrique ou en présence d'un large excès de pyridine diméthylaminopyridine ou d'hydroxybenzotriazole et d'un agent de couplage dans un solvant pour obtenir le composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

20

5. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

25

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en association avec tout excipient approprié.

7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter le cancer.

30

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisé en ce que le cancer est un cancer colorectal, du poumon, de la sphère ORL, du sein ou cérébral.



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

2837824

N° d'enregistrement
national

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 616220
FR 0203903

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	GUPTA R S ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THE C-4 ESTERS OF 4'-DEMETHYLEPIPODOPHYLLOTOXIN" ANTI-CANCER DRUG DESIGN, BASINGSTOKE, GB, vol. 2, no. 1, août 1987 (1987-08), pages 13-23, XP008011840 ISSN: 0266-9536 Compound XXXIII ---	1-8	C07D493/04 A61K31/343 A61P35/00
X	PAN J ET AL: "SYNTHESIS AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF PODOPHYLLOTOXIN" CURRENT SCIENCE, XX, XX, vol. 72, no. 4, 25 février 1997 (1997-02-25), pages 268-271, XP008011839 ISSN: 0011-3891 Compound 4 ---	1-8	
X	WANG, YAN-GUANG ET AL: "New spin labeled analogs of podophyllotoxin as potential antitumor agents" LIFE SCIENCES (1997), 61(5), 537-542 , XP002226465 Compound 6 ---	1-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.) C07D A61K A61P
A	LEIGHTON, JOSEPH ET AL.: "Effects of Podophyllotoxin Derivative on Tissue Culture Systems in Which Human Cancer Invades Normal Tissue" CANCER RESEARCH, vol. 17, 1957, pages 336-44, XP002226466 NCI-3022 -----	1,5-7	
1	Date d'achèvement de la recherche 8 janvier 2003	Examinateur Diederer, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
EPO FORM 1503.12.98 (PO4C14)			